

# 소아의 바이러스성 호흡기 감염증의 예방적 치료

최 은 화

서울대학교 의과대학 소아과학교실

## 서 론

소아에서 바이러스 감염에 의한 호흡기 질환은 매우 흔하며, 크룹, 폐렴, 세기관지염 등의 하기도 질환을 합병하는 경우가 많다. 또한, 어린 영아와 미숙아, 만성 폐질환, 선천성 심질환, 일차성 면역저하자, 종양성 질환으로 항암 화학요법을 받는 환자 등 위험 인자를 지닌 소아는 바이러스 감염으로 인하여 심각한 호흡기 질환이 발병할 수 있다.

호흡기 감염을 일으키는 원인 바이러스에는 respiratory syncytial virus(RSV), 아데노바이러스(adenovirus), 인플루엔자 바이러스(influenza virus), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus), 라이노바이러스(rhinovirus), 코로나바이러스(coronavirus) 및 human metapneumovirus 등이 있다. 특히 RSV는 어린 영아 및 소아기에 발생하는 하기도 질환의 가장 중요한 원인이 된다<sup>1, 2)</sup>. 하지만 불행하게도 RSV 감염증을 예방할 수 있는 효과적인 백신은 아직까지도 개발 단계에 있는 실정이다. 미국을 포함한 여러 나라에서는 고위험군에서 심한 RSV 감염증을 예방하기 위하여 RSV 정맥내 면역글로불린(RSV-IGIV; Respigam<sup>®</sup>)과 RSV 단클론항체(palivizumab; Synagis<sup>®</sup>)를 이용한 수동 면역을 시행하고 있으며, 국내에서도 2005년 말부터 이 중 palivizumab를 도입하여 사용하고 있으므로, RSV 질환의 치료 및 예방에 있어서 큰 전환점을 맞이하였다.

인플루엔자 바이러스는 다른 호흡기 바이러스와는 달리 노령 인구에서 합병증 및 사망률의 증가의 원인이 되기 때문에 소아보다도 성인 의학에서 많은 관심을 갖고 있는 호흡기 바이러스 중의 하나이다<sup>3, 4)</sup>. 특히, H5N1 조류 인플루엔자의 대유행 가능성으로 인하여 효과적인 백신의 개발과 항바이러스 제제로 계절성 인플루엔자 및 H5N1 조류 인플루엔

자의 대유행을 효과적으로 예방하고자 전세계가 노력하고 있다. 최근에는 약독화 생백신 및 새로운 항바이러스 제제에 대한 소아의 적응증과 치료 및 예방 효과가 빠르게 변화하고 있으므로 이에 대한 올바른 적응증을 숙지해야 할 필요성이 대두되었다.

이 글은 바이러스성 호흡기 감염증의 주요한 원인 중에 RSV와 인플루엔자 바이러스 감염증에 대하여 소아에서 사용할 수 있는 예방적 치료에 관한 최신 지견을 고찰함으로써 소아의 호흡기 질환의 예방 및 치료에 도움이 되고자 하였다.

## Respiratory syncytial virus(RSV)

### 1. 소아에서 RSV 감염증의 특징

소아의 RSV 감염증은 만 2세까지의 어린 영아들이 거의 100% 앓는 질환으로 그 중 약 25~30%는 세기관지염이나 폐렴을 일으키며, 전체 감염된 환자의 1~2%가 심한 세기관지염으로 입원 치료를 요하여 호흡기 치료나 중환자 관리가 필요한 경우도 있다. 초감염 이후 평생 동안 반복 감염되며 노인층에서는 인플루엔자와 유사한 폐렴을 일으켜 노인 사망률을 증가시킨다<sup>1)</sup>.

심한 RSV 세기관지염은 기관지폐이형성증, 미숙아, 선천성 심질환 및 기존의 면역력 및 폐기능의 저하가 동반된 소아들에게 흔히 병발하나, 위험 인자가 없는 건강한 영아도 심한 RSV 세기관지염으로 입원하는 경우가 적지 않다. 영아 및 2세 미만의 어린 소아에서 RSV에 의한 심한 세기관지염은 소아기의 반복적인 천명, 천식 및 기도 과민반응 등을 흔히 합병할 수 있다. 재감염도 흔히 일어나며, 대부분의 사람들이 감염된 경험이 있지만 바이러스에 노출되면 연령에 관계없이 약 40%가 감염된다.

RSV 감염증의 유행은 거의 매년 일어난다. 온대

지방에서 유행은 매년 겨울 또는 봄에 발생하며 4~5개월간 지속된다. 유행시에는 호흡기 감염에 의한 소아의 입원예가 증가하며, 유행 연도에 따라 유행의 크기의 정도에는 차이가 있다. RSV 감염은 호흡기에 국한되며, 감염성이 있는 바이러스는 체액 중 호흡기 분비물에서만 발견된다. 바이러스는 증상이 나타나기 수일 전부터 배설될 수 있으며, 대개 약 1주간 지속되나, 약 10%의 환자에서는 2주 이상 배설된다.

RSV 감염시 호흡기가 침범되는 정도는 다양하다. 심한 경우에 세기관지염 또는 폐렴이 생긴다. 이러한 하기도 감염은 영아에서 초감염시에 잘 발생한다. 연령이 증가하거나 감염이 반복될수록 상기도 감염 또는 증상이 없는 경우의 빈도가 증가한다. RSV 감염에 의해 입원하는 예들은 하기도 감염이나 무호흡이 있는 경우들이다. 그러나, RSV 유행시기에는, RSV 감염 이외의 이유로 입원하고 있는 영아 또는 소아들이 지역 사회에서 획득한 RSV 감염을 가지고 있는 수가 많다.

고위험군 영아에서 RSV 감염증을 예방하기 위하여 백신, 항바이러스 제제 및 수동 면역력을 통한 예방적 치료를 소개하기 위해 앞서 RSV 감염에 대한 노출을 최소화하는 방법을 환자 보호자에게 교육하는 것이 매우 중요함을 강조하지 않을 수 없다. 담배 연기, 유아원, 및 유치원에 되도록이면 노출되지 않도록 하여 RSV 감염의 획득을 최소화하여야 하며, 집을 포함한 모든 환경에서 손씻기를 철저히 하도록 교육하여야 한다.

## 2. RSV 백신

RSV 백신 개발은 30여년 전부터 시작되었지만 아직까지도 효과적인 백신이 개발되지 않았다. 효과적인 RSV 백신의 개발을 지연시키는 인자에는 백신 개발 자체의 어려움 이외에도 후보백신을 검증할 수 있는 적절한 시험적 시스템의 부재, A 아균과 B 아균을 모두 포함하여야 하며 신생아 또는 어린 영아에 효과적이면서도 안전한 백신을 개발해야 할 문제점, 모체 항체의 존재로 인한 면역 반응의 저해 등 다양한 개발의 장애물이 있다<sup>5)</sup>. 특히, 1960년대 포르말린 불활성화 백신을 개발하여 사용한 후 예방접종을 받은 영아가 다음해 유행기에

RSV에 자연 감염되었을 때 심한 백신 강화(vaccine enhanced) 질환이 발병하여 그 이후로 RSV 백신의 개발이 이러한 부작용의 발생을 우려하여 매우 조심스럽게 진행되고 있다는 점이 가장 큰 장애물이 라고 할 수 있다<sup>6, 7)</sup>.

포르말린 불활성화 백신 개발의 실패 이후로 자연스럽게 약독화 생백신을 개발하는데 주력을 기울여 왔다. 생백신은 자연 감염시와 유사한 면역 반응을 나타낼 수 있고, wild-type 바이러스에 재감염되었을 때에도 질환의 중증도가 심하여지는 현상은 없는 것으로 나타났다. 약독화된 바이러스를 국소적으로 투여하면 분비성 및 전신성 항체 반응을 유도할 수 있는 장점이 있고, RSV 감염증은 모체로부터 받은 항체가 있는 상태에서도 감염이 되기 때문에 어린 영아에서 항체 반응을 기대할 수 있다. 초기에 생백신으로 개발된 약독화 바이러스(cold adapted, temperature sensitive)는 비교적 큰 영아에게는 면역원성이 인정되었으나, 유전적 안정성이 낮은 단점이 있었다<sup>8)</sup>. 그 이후로는 유전적으로 안정된 생백신을 개발하여 일부는 제 1상 임상 시험까지 진행하고 있다<sup>9, 10)</sup>. 최근에는 심한 RSV 감염증의 위험이 높은 2개월 이하의 영아에 사용할 수 있도록 충분히 약독화되고 면역원성을 기대할 수 있는 백신 개발에 주안점을 두고 있다.

RSV의 F 단백질과 G 단백질에 대한 항체는 RSV 감염증에 대한 방어 항체 역할을 한다. 따라서, F 단백질과 G 단백질을 정제하여 아단위(subunit) 백신을 개발하고 있다<sup>11, 12)</sup>. 설치류에서의 아단위 백신의 효과는 RSV에 전혀 감염되지 않은 설치류에서 포르말린 불활성화 백신과 유사한 T세포 반응을 유발할 수 있다. 아단위 백신은 어린 영아에서의 면역원성이 그리 높지 않아서 이들을 대상으로 접종하였을 때 효과를 기대하기 어려운 제한점이 있는 반면에, 연장아나 성인에서는 비교적 면역원성이 우수하므로 위험 인자를 가진 연장아의 재감염을 예방하는 목적으로 사용할 수는 있을 것으로 생각된다. 그 외에 아단위 백신은 생백신과 병합하여 사용하거나 G 단백질의 일부분만을 이용한 아단위 백신을 개발하여 연구 중에 있다<sup>13)</sup>. 이 외에 플라스미드 DNA 백신이 개발되어 연구 중에 있다<sup>14)</sup>.

### 3. RSV 감염증의 수동면역

RSV 감염증을 예방하기 위하여 Respiratory Syncytial Virus 정맥내 면역글로불린(RSV-IGIV, Respigam<sup>®</sup>)과 RSV 단클론 항체(Humanized mouse monoclonal antibody, Palivizumab, Synagis<sup>®</sup>)의 두 가지가 사용될 수 있다. RSV 정맥내 면역글로불린은 RSV 중화 항체가 높은 공여자로부터 생산된 정맥용 면역 글로불린 제제로서 RSV에 대한 항체가 고농도로 포함되어 있다<sup>15, 16)</sup>. Palivizumab은 마우스 단클론항체를 humanize하여 근육주사용으로 사용하여 RSV 질환을 예방하는데 효과가 입증된 제제이다<sup>17, 18)</sup>(Table 1). 이 두 제품은 만성 폐질환(혹은 기관지폐이형성)의 병력이나 35주 미만 재태연령의 조산아로 태어난 24개월 미만의 소아에 예방적으로 투여하면 RSV 감염의 빈도와 중증도를 감소시킬 수 있다. Palivizumab은 2005년 말부터 국내에도 도입되어 사용되고 있다.

#### 1) Palivizumab과 RSV 정맥내 면역글로불린의 선택 기준

Palivizumab이 RSV 정맥내 면역글로불린보다 늦게 개발되었지만, 위험군 환자에 예방적 목적으로 사용하였을 때 RSV 정맥내 면역글로불린과 유사한 예방적 효과가 인정되었다. 즉, RSV 정맥내 면역글로불린과 palivizumab을 사용함으로써 심한 RSV 질환의 위험을 감소시킬 수 있으나, 아직 두 가지 제제의 효과에 대한 차이는 검증되지 않았다. RSV

정맥내 면역글로불린은 4시간 이상 정맥내 투여해야 하는 반면에, palivizumab이 근육주사용으로 사용상의 용이함으로 인하여 더 많이 사용되고 있다. 또한, palivizumab은 RSV 정맥내 면역글로불린에 비하여 부작용의 빈도가 적다는 장점이 있다.

RSV 정맥내 면역글로불린으로 예방한 경우에는 RSV에 대한 중화 항체 이외에도 다른 바이러스에 대한 항체가 존재하기 때문에 RSV 감염증에 의한 입원을 감소 뿐 아니라, RSV 이외의 바이러스에 의한 호흡기 감염증에 의한 입원율도 감소시키는 효과가 부수적으로 나타났다. 이러한 효과는 인플루엔자 접종 대상이 되지 않은 6개월 미만의 어린 영아나, RSV 이외의 다른 호흡기 바이러스에 의하여 심한 감염증이 우려되는 환자에는 이로인한 효과일 수 있다. 하지만, RSV 정맥내 면역글로불린에 포함된 다른 바이러스에 대한 항체가는 모니터링을 하지 않기 때문에 다른 바이러스에 대한 예방 효과가 항상 일정할 것으로 기대할 수는 없다. 또한, RSV 정맥내 면역글로불린 연구에 의하면 중이염의 빈도를 감소시키는 효과가 나타났지만<sup>19)</sup> 이 효과만으로 palivizumab 대신에 RSV 정맥내 면역글로불린을 선택해야 할 필요는 없다. 반면에 palivizumab은 다른 바이러스에 의한 질환으로 인한 입원율 감소나 중이염의 빈도를 줄이는 효과는 없었다.

RSV 정맥내 면역글로불린은 혈동학적으로 의미 있는 선천성 심장 질환 소아에 사용하였을 때 RSV 감염증으로 인한 입원율을 감소시키는 효과가 뚜렷

Table 1. Comparison of RSV-IGIV and Palivizumab for RSV Immunoprophylaxis

Factor	RSV-IGIV (Respigam <sup>®</sup> )	RSV monoclonal antibody (palivizumab, Synagis <sup>®</sup> )
Component	Prepared from donors with high titers of RSV neutralizing antibody	Humanised mouse monoclonal antibody
Route of administration	Intravenous injection	Intramuscular injection
Dose	750 mg/kg or 15 mL/kg	15 mg/kg
Interval and frequency	Monthly, total 5 doses	Same as RSV-IGIV
Prophylactic efficacy against congenital heart diseases(CHD)	Contraindicated to cyanotic CHD	May be beneficial to cyanotic or acyanotic CHD
Prevention of other viral infections	May prevent other viral infections, but not predictable	No preventive effect to other infections
Interference with other vaccines	MMR and varicella vaccines should be deferred for 9 months after last dose	No interference

하지 않았다<sup>15, 20)</sup>. 또한, RSV 정맥내 면역글로불린을 투여받은 청색성 심장 질환 환자에서 수술과 관련된 합병증과 사망률의 증가가 보고되어, 청색성 심장 기형아에서는 RSV 정맥내 면역글로불린이 금기이다. 하지만, 무작위 이중맹검 위약대조 연구에서 palivizumab은 혈동학적으로 의미 있는 심장 질환 환자에게 사용하여 45%의 입원을 감소와 입원 기간의 감소 등이 밝혀져 예방 효과가 인정된다. 하지만, 2003년 4월 이후부터 미국 식품의약청에서는 선천성 심장 질환 환자에게 palivizumab을 투여할 것을 더 이상 인가하지 않고 있다.

## 2) 사용방법

고위험군에 대해서는 palivizumab (15 mg/kg, 근육 주사) 또는 RSV 정맥내 면역글로불린(750 mg/kg 혹은 15 mL/kg 정맥 주사)을 RSV 유행기 동안 매달 1회 투여하는 것을 추천하고 있다. Palivizumab은 바이알(50 mg 혹은 100 mg)을 개봉한 후 6시간 이내에 사용하여야 한다. 이 두 제품은 RSV 유행 시작(주로 11월) 직전에 투여하는데, 일반적으로 그 해의 RSV 유행기 동안 월 1회씩 총 5회 투여함으로써 예방 효과를 얻을 수 있다. 심한 RSV 질환의 위험군이 RSV 유행기에 퇴원할 때는 퇴원하기 48~72시간 전에 RSV 정맥내 면역글로불린 또는 palivizumab을 맞은 후 퇴원하고 그로부터 30일에 1회씩 유행 시기가 끝날 때까지 투여받도록 한다. 북반구 지역에서는 대개 11월 초에 시작하여 다음해 3월 초까지 집중한다<sup>21, 22)</sup>.

## 3) 적응증

RSV 정맥내 면역글로불린과 palivizumab을 이용한 수동면역은 주로 만성 폐질환을 동반한 소아와 조산아가 대상이 된다. RSV 정맥내 면역글로불린과 palivizumab은 예방 목적으로 사용하여 RSV 질환의 빈도와 질환의 중증도를 완화시킬 수는 있으나, 치료에는 효과가 없기 때문에 치료 목적으로는 사용하지 말아야 한다. 2003년 12월에 미국 소아과 학회에서 권고한 RSV 수동 면역에 대한 권고안은 다음과 같다<sup>23)</sup>.

① RSV 유행 시작 6개월 이내에 산소보충, 기관지확장제, 이뇨제 또는 스테로이드 등의 치료를 필요로 한 만성 폐질환을 가진 2세 미만의 영아에는 사용하는 것이 바람직하다.

- 주입방법의 용이함과 안전성, 효과 측면에서 Palivizumab이 RSV 정맥내 면역글로불린에 비하여 선호된다.

- 심폐기능장애에 대한 치료를 지속적으로 받을 정도로 심한 만성 폐 질환을 가진 환자는 2번째 RSV 유행기에 예방적으로 사용하여도 이로울 수 있으나 이를 뒷받침하는 효과에 대한 데이터는 제한적이다.

② 만성 폐 질환이 없는 32주 이하의 재태 연령에 태어난 미숙아에 효과적일 수 있다. 주요 위험인자를 재태 연령의 정도와 RSV 유행기 시작 당시의 출생 후 연령에 따라 결정할 수 있다.

- 28주 이하 재태 연령으로 태어난 영아가 출생 후 연령 12개월 이내에, 29~32주의 재태 연령으로 태어난 영아가 생후 6개월 이내에 첫 번째 RSV 유행기를 경험하는 경우에 이로울 수 있다.

③ 32~35주 사이의 재태 연령으로 태어난 영아에 사용할 때 RSV 감염증으로 인한 입원율을 감소시킬 수 있으나 비용효과 측면에서 신중히 고려하여야 한다.

④ RSV 수동면역은 RSV 유행기 시작 전부터 시작하여 RSV 유행 말기에 종료한다. 대부분의 북반구 지역에서는 11월초에 시작하여 다음해 3월초까지 집중한다.

⑤ Palivizumab은 24개월 이하 혈동학적으로 의미 있는 심장 질환(청색성 또는 비청색성) 환자에게 예방 효과가 있으나, RSV 정맥내 면역글로불린은 청색성 심장 질환 환자에는 금기이다. 심장 질환 영아에서 palivizumab을 사용할지의 여부는 심혈관계 장애의 정도에 따라 결정한다. 심부전을 치료하고 있거나, 중등도 이상의 폐 고혈압, 그리고 청색성 심장 질환 등의 환자에 집중시 효과가 있을 수 있다.

⑥ Palivizumab과 RSV 정맥내 면역글로불린 예방 요법은 면역저하자에서 무작위 연구로 시행된 바 없다.

⑦ Palivizumab과 RSV 정맥내 면역글로불린은 RSV 질환을 치료하는데 효과는 없다.

⑧ 남성 섬유증 환자도 RSV 감염의 위험이 높다고 일부 보고되었으나, 이 환자군에서 palivizumab의 예방 효과는 입증되지 않았다.

⑨ 예방 요법 중에 RSV breakthrough 감염이 생겨도 예방 요법은 지속한다.

⑩ 약제는 개봉 후 6시간 이내에 사용한다.

⑪ 병원내 RSV질환의 유행을 예방하기 위하여 palivizumab을 사용하지 않는다.

⑫ Palivizumab은 다른 예방접종과 상호 작용이 없다. RSV 정맥내 면역글로불린을 투여받은 경우는 마지막 투여로부터 9개월 후에 MMR과 수두 접종을 시행한다.

#### 4) RSV 예방요법 후 다른 백신의 사용

Palivizumab은 다른 예방접종에 영향을 주지 않으므로 스케줄대로 시행할 수 있다. 하지만, RSV 정맥내 면역글로불린을 투여받은 환자는 마지막 RSV 정맥내 면역글로불린으로부터 9개월이 경과한 후에 MMR과 수두 접종을 할 수 있다. RSV 정맥내 면역글로불린을 투여받은 경우에도 다른 사백신의 일차적인 접종 스케줄은 변경없이 그대로 시행할 수 있다.

#### 5) 비용 효과 분석

두 가지 제제를 예방적으로 사용하였을 때 일차적인 효과는 RSV 감염증과 연관된 입원율의 감소이다. 무작위 임상 시험에서 두 가지 제제로 예방적 치료를 받은 환자의 사망률 감소는 보이지 않았다. RSV 수동면역을 통한 비용 절감 효과는 위험 인자를 가진 모든 영아에게 이 약제를 투여한다고 가정하였을 때 비용 절감의 효과를 입증하기 힘들다. 왜냐하면, RSV 정맥내 면역글로불린과 palivizumab의 비용이 워낙 비쌌 뿐 아니라, 위험 인자에 따라 입원을 감소로 인한 비용 절감의 정도가 모두 다르기 때문이다.

#### 6) 안전성

Palivizumab을 처음 사용하거나, 2회 이상 사용한 후에 드물게 심한 과민반응(hypersensitivity)이 1/100,000명당 이하로 발생하는 것으로 알려져 있다. Palivizumab을 2년 동안 사용하는 경우에 안전성은 1년의 유행기만 사용하는 경우에 비하여 차이가 없는 것으로 보고되었다<sup>24)</sup>.

Palivizumab은 RSV F 단백질의 고도로 보전된 A 항원 부위에 부착한다. 실험실에서는 내성 RSV 주가 나타날 수 있으나 자연적으로 palivizumab에 내성인 도피 변이주(escape mutant)가 보고된 바는 없

다. Palivizumab을 사용 후에 분리된 RSV가 palivizumab에 감수성이 저하되었다는 보고는 아직까지 없다.

#### 4. 항바이러스 제제

Ribavirin은 RSV에 대한 시험관내 항바이러스 효과를 보이기 때문에 RSV 감염증에 사용할 수 있는 유일한 항바이러스 제제이다. 몇 개의 작은 규모의 위약대조 연구에서 ribavirin을 사용하였을 때 위약군에 비하여 기체 환기 요법이 필요하였던 기간과 입원 기간의 단축, 그리고 중환자실의 입원 기간 단축 등의 효과가 있었다고 보고하였지만, 다른 많은 연구에서는 이러한 효과를 밝히지 못하였다. RSV 감염증에서 ribavirin의 효과를 연구한 12개의 무작위 연구를 메타분석한 결과 인공 환기 요법의 기간 및 입원 기간의 단축, 중환자실의 입원 기간 등의 단축 효과에 대한 통계적 파위가 낮아서 신뢰하기 어려울 뿐 아니라, 비교적 많은 수의 환자를 포함한 이중맹검 무작위 연구가 시행되지 않아서 ribavirin의 효과가 입증되었다고 결론내릴 수 없다<sup>25)</sup>. 더구나, ribavirin의 약가는 매우 비싸기 때문에, 입원기간의 단축과 인공 환기 요법 기간의 단축으로 인한 의료 비용의 절감효과가 그리 크지 않다. 특히, ribavirin은 분무 요법으로 투여하여야 하는 사용상의 제한점이 있어서 병실의 환기가 잘 되는 시설이 필요하므로 약값 이외에도 투약에 따르는 비용을 포함하면 의료 비용의 부담이 매우 크다. 또한, 의료인들에 미칠 독성 부작용 등을 고려한다면, ribavirin의 사용을 일반화하기는 어려운 실정이다. 따라서, 사망률의 감소나 호흡부전 및 장기적 폐기능을 호전시키는 중요한 임상적 효과에 대한 증거 없이 일반적으로 ribavirin을 사용할 근거는 현재까지 없다고 판단된다.

### 인플루엔자 바이러스

#### 1. 소아의 인플루엔자 바이러스 감염증

인플루엔자 바이러스 감염의 빈도는 학동 전 및 학동기 소아에서 매년 20~50%로 가장 높다<sup>26, 27)</sup>. 소아에서 감염시 60~80%에서 증상이 나타난다. 인플루엔자는 매년 겨울 또는 봄에 유행한다. 인플

루엔자 바이러스의 전파에는 직접 접촉과 큰 비말도 기여하지만 작은 비말이 가장 중요한 역할을 한다. 잠복기는 24~48시간이다. 바이러스는 호흡기로만 배출되며, 비말당  $10^5 \sim 10^6$ 의 바이러스 입자가 포함되어 있다. 배출 기간은 대개 증상 발현 후 1주 미만이지만, 어린 소아에서는 더 많은 바이러스가 증상 발현 후 21일까지도 배출될 수 있으므로 인플루엔자의 전파에 있어서 매우 중요하다.

임상 증세는 주로 호흡기 증상이며 전신 증상도 흔히 동반된다. A, B형 모두 증상이 비슷하며, 연령에 따라 증상에 차이가 있다. 성인과 큰 소아에서는 갑자기 고열이 나며 흔히 오한, 두통, 병감, 근육통 및 기침이 동반된다. 이어서 인두통, 비출혈 및 기침 등의 호흡기 증상이 뚜렷해진다. 일부에서는 단순한 감기나, 호흡기 증상이 없는 발열성 질환의 경과를 밟는다. 어린 소아에서는, 다른 호흡기 바이러스와 마찬가지로, 상기도 감염, 후두기관지염, 기관지염, 모세기관지염, 폐렴 등을 일으키며, 일시적인 반점상 구진성 발진도 흔히 동반된다. 영아에서는 흔히 패혈증의 양상을 보인다<sup>28, 29)</sup>.

## 2. 인플루엔자 백신

호흡기 바이러스 중 일반적으로 사용할 수 있는 예방 백신이 개발 된 것은 인플루엔자뿐이다. 인플루엔자 백신에는 현재 가장 보편적으로 사용하고 있는 사백신과 새로이 개발된 약독화 생백신(FluMist<sup>®</sup>, MedImmune, Inc)의 두 가지 종류가 있다. 두 가지 백신 모두 2가지 이상의 A형 바이러스주와 1가지의 B형 바이러스주가 포함되어 있으며 바이러스 성분이 모두 부화란에서 배양되었다. 또, 인플루엔자를 예방하기 위해서는 두 가지 백신 모두 매년 접종해야한다는 점이 유사하다.

인플루엔자 사백신의 효과는 70~90%이다<sup>30~34)</sup>. 인플루엔자 백신은 연령 6개월 이하의 영아에게는 접종하지 않는다. 인플루엔자 백신은 예방 효과의 지속 기간이 짧고 백신에 포함되는 바이러스주가 거의 매년 바뀌기 때문에 매년 접종하며, 유행이 시작되기 직전인 10~11월에 접종한다. 6개월에서 8세 이하의 소아에서는 처음으로 접종하는 해에는 4주 간격으로 2회 접종하고 다음 해부터는 1회 접종한다. 9세 이상의 소아 및 성인에서는 1회 접종

한다.

인플루엔자 사백신의 접종 대상은 인플루엔자에 의한 합병증의 위험이 큰 집단으로서, 50세 이상의 모든 사람, 양로원 또는 만성 질환 환자를 수용하는 의료 기관에 거주하는 사람, 6개월~2세 소아, 폐 또는 심혈관계의 만성 질환을 가진 소아 및 성인(기관지 천식 포함), 만성 대사성 질환(당뇨병 포함), 신기능 장애, 혈액소 질환(hemoglobinopathies), 면역 기능 억제(약물에 의한 면역 기능 억제 포함) 등으로 인해 정기적인 의료 기관 방문 또는 입원이 필요한 소아 및 성인, 장기적인 아스피린 치료로 인해 인플루엔자 후에 Reye 증후군의 위험이 있는 소아 및 청소년(6개월~18세), 임신부 등이다. 인플루엔자의 고위험군이 아니더라도 고위험군에게 인플루엔자를 전염시킬 수 있는 사람들도 접종이 필요하다. 이에겐 병실, 외래 및 응급실에 근무하는 의사, 간호사 및 다른 의료 종사자, 양로원 또는 만성 질환 환자를 수용하는 의료 기관에 근무하는 종업원으로서 거주자와 자주 접촉하는 사람, 집에 거주하는 고위험 환자를 자주 방문하는 사람(방문 간호사, 자원 봉사자 등), 고위험 환자의 가족(소아 포함) 등이 포함된다<sup>35)</sup>. 새로이 개정된 2006년 미국 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 권고안에서는 소아에서의 인플루엔자 예방 접종을 과거 6개월~2세 사이의 건강한 소아에서 6개월~5세의 건강한 소아로 확대하도록 권장하여 개정될 예정이며, 5세 이하의 소아를 돌보는 모든 사람(부모, 형제, 유치원 선생님을 포함한 정기적으로 어린 소아와 접촉하는 사람)은 인플루엔자 접종을 하도록 강화하였다. 즉, 어린 소아의 인플루엔자 바이러스 감염증이 심각한 합병증을 일으킬 수 있고 역학적인 측면에서도 인플루엔자의 전파에 소아가 매우 중요한 역할을 한다는 사실이 강조되었음을 알 수 있다.

약독화 생백신은 2003년 미국 식약품의약청의 인가를 얻어 사용되고 있다. 약독화 생백신은 38~39℃에서 증식이 저하되고(temperature sensitive) 저온(25℃)에서 증식이 잘 되는(cold adapted) 변이주의 특징을 가지고 있어서 비강에 접종하였을 때 하기도에서의 증식능이 매우 저하된다<sup>36)</sup>. 또 사백신은 근육주사용인 반면, 생백신은 비강내 분무하여

투여하며, 사백신은 6개월 이상의 모든 사람에게 접종 가능하지만, 생백신은 5~49세의 건강한 사람을 대상으로 접종하여야 한다(Table 2). 12~59개월의 소아에서는 생백신 투여 후 과민성 기도 질환이 더 빈번하게 나타나는 이유로 이 연령에서는 사용을 권장하지 않는다<sup>37)</sup>.

성인에서 항원성이 비슷한 주로 만든 불활성화 백신과 생백신을 비교한 5년간의 연구에서 두 가지 백신의 효능이 비슷하였다. 소아에서 약독화 생백신의 효과는 배양 검사로 확인된 H3N2와 B형 인플루엔자의 예방 효과가 93%이었으며, 접종자에서는 비접종자에 비해 발열성 중이염이 30%, 항생제를 처방한 중이염이 35% 감소하였다. 약독화 생백

신은 항원성이 다소 차이가 있는 유행주에 대하여도 백신의 효과가 86~89%로 나타났다<sup>38)</sup>. 이러한 점으로 보아 약독화 생백신은 항원성이 다소 변한 바이러스에 대한 예방력이 생성될 수 있다고 판단된다. 생백신은 5~49세 사이의 건강한 사람에서 접종할 수 있다. 예를 들면, 고위험군 환자와 긴밀한 접촉을 하는 의료 종사자나 인플루엔자를 예방하고자 하는 건강한 성인 등을 대상으로 접종할 수 있다. 특히, 사백신의 공급량이 부족할 때 이러한 대상에게 생백신을 투여하면 사백신이 필요한 고위험군에게 접종할 기회가 많아진다. 또한, 생백신은 사백신에 비하여 더 광범위한 점막 및 전신 면역 반응을 유발할 수 있으며, 비강내로 투여할 수 있

Table 2. Live, Attenuated Influenza Vaccine(LAIV) Compared with Inactivated Influenza Vaccine

Factor	LAIV	Inactivated influenza vaccine
Route of administration	Intranasal spray	Intramuscular injection
Type of vaccine	Live virus	Killed virus
Number of included virus strains	3(2 influenza A, 1 influenza B)	Same as LAIV
Vaccine virus strains updated	Annually	Same as LAIV
Frequency of administration	Annually	Same as LAIV
Approved age and risk groups*	Healthy persons aged 5~49 years	Persons aged ≥6 months
Can be administered to family members or close contacts of immunosuppressed persons not requiring a protected environment	Yes	Yes
Can be administered to family members or close contacts of immunosuppressed persons requiring a protected environment	Inactivated influenza vaccine preferred	Yes
Can be administered to family members or close contacts of persons at high risk but not severely immunosuppressed	Yes	Yes
Can be simultaneously administered with other vaccines	Yes <sup>†</sup>	Yes <sup>†</sup>
If not simultaneously administered, can be administered within 4 weeks of another live vaccine	Prudent to space 4 weeks apart	Yes
If not simultaneously administered, can be administered within 4 weeks of an inactivated vaccine	Yes	Yes

\*Populations at high risk from complications of influenza infection include persons aged ≥65 years; residents of nursing homes and other chronic-care facilities that house persons with chronic medical conditions; adults and children with chronic disorders of the pulmonary or cardiovascular systems; adults and children with chronic metabolic disease(including diabetes mellitus), renal dysfunction, hemoglobinopathies, or immunosuppression; children and adolescents receiving long-term aspirin therapy(at risk for developing Reye syndrome after wild-type influenza infection); pregnant women; and children ages 6~23 months.

<sup>†</sup>No data available regarding effect of safety or efficacy.

<sup>‡</sup>Inactivated influenza vaccine coadministration has been evaluated systematically only among adults with pneumococcal polysaccharide vaccine.

으므로 근육주사보다는 투여 방법이 더 용이하다. 하지만, 5세 이하 또는 50세 이상에는 사용하지 말아야 하며, 천식 등의 과민성 기도 질환, 만성 폐 및 심혈관계 질환, 당뇨, 신장기능저하, 혈액소 질환 등의 대사성 질환, 면역저하자 또는 면역저하 치료를 받는 자에게는 투여하지 않는다. 또한, 장기적인 아스피린 치료로 인해 인플루엔자 후에 Reye 증후군의 위험이 있는 소아 및 청소년, 임신부, Guillain-Barre 증후군의 병력이 있는 경우에 사용하지 않는다<sup>35)</sup>. 사백신과 마찬가지로 계란에 아나필락시스가 있는 경우도 금기이다.

### 3. 항바이러스 제제

인플루엔자 바이러스 감염의 예방과 치료에 사용되는 항바이러스 제제는 크게 두 가지로 분류한다. M2 단백 억제제인 adamantane으로 amantadine과 rimantadine이 포함된다. Neuraminidase 억제제에는 zanamavir와 oseltamivir이 있다. M2 단백 억제제는 바이러스의 합성을 방해함으로써 항바이러스 효과를 나타내며, A형 인플루엔자 바이러스에 대한 억제 효과는 있으나 B형 바이러스는 M2 단백을 가지고 있지 않기 때문에 B형 바이러스에 대해서는

억제 효과가 없다. Neuraminidase 억제제는 바이러스가 감염된 세포로부터 방출되어 다른 세포를 감염시키는 과정을 차단함으로써 효과를 나타내며, A형 및 B형 모두에 대한 억제 효과가 있다. 두 가지 종류의 치료 및 예방 적응증은 Table 3에 요약되어 있다<sup>35)</sup>.

항바이러스 제제는 Table 3에 제시된 바와 같이 인플루엔자의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 화학 예방 요법으로 amantadine과 rimantadine을 사용하면 A형 인플루엔자에만 70~90%의 예방 효과가 있으며, 소아에서도 예방용으로 사용할 수 있다. Neuraminidase 억제제인 zanamivir와 oseltamivir도 약 80%의 예방 효과가 있으나, 예방 요법으로는 oseltamivir만이 13세 이상의 소아 및 성인에서 미국 식품의약청의 인가를 받았다가, 2006년 3월 이후로 미국 식품의약청이 zanamivir도 5세 이상의 소아에 예방 목적으로 사용할 수 있도록 인가함으로써 총 4가지 약제를 사용할 수 있게 되었다. 하지만, 이들 약제가 예방 접종을 대체할 수는 없다. 특히, 항바이러스 제제를 과다하게 사용하였을 때 내성 바이러스의 출현 가능성이 매우 심각하게 대두되고 있다. 2006년 1월 미국 질병관리본부의 데

Table 3. Comparison of Antiviral Agents for Influenza Virus

Characteristics	Matrix protein (M2) inhibitors		Neuraminidase inhibitors	
	Amantadine	Rimantadine	Zanamavir	Oseltamivir
Mechanism	Interferes with replication of type A	Same as amantadine	Prevent release of intact viruses from infected cells	Same as zanamavir
Spectrum	No activity against type B	Same as amantadine	Activity against both type A and B	Same as zanamavir
Administration	Oral	Oral	Inhalation	Oral
Treatment indications	≥ 1 yr of age	≥ 13 yr of age	≥ 7 yr of age	≥ 1 yr of age
Prophylaxis indications	≥ 1 yr of age	≥ 1 yr of age	≥ 5 yr of age*	≥ 13 yr of age
Adverse effects	CNS, anxiety	CNS, anxiety	Bronchospasm	Nausea, vomiting
Resistance	Frequent(10~30%)	Same as amantadine	Identified, may not be frequent	Not reported yet
Transmission of resistant strains	Can be transmitted within households	Same as amantadine	No transmission reported in humans	Not reported yet

\* Approved for prevention of influenza in adults and children 5 years of age and older by US FDA on March 2006



이터에 따르면, 2005~6년에 분리된 120 인플루엔자 A 바이러스(H3N2) 중 109주(91%)가 M2 단백질 변이를 보여 amantadine과 rimantadine에 내성을 보일 것으로 추측되었다. 3개의 H1N1 바이러스는 분석 결과 이 두 가지 약제에 내성을 보이지 않았다<sup>39)</sup>. 이러한 결과를 바탕으로 2006년 1월부터 amantadine과 rimantadine을 인플루엔자의 치료와 예방에 사용하지 않도록 권장하고 있으며, 이의 영향을 받아서 국내에서도 건강보험 심사평가원에서는 이 두 가지 약제의 보험 급여를 중지하였다. 또한 내성의 가능성이 비교적 적을 것으로 기대되었던 oseltamivir도 H5N1 인플루엔자 바이러스 감염으로 치료하던 환자로부터 약제 내성주가 분리되어 이 약제 또한 내성에 대하여 더 이상 안전하지 않음이 밝혀지고 있다<sup>40, 41)</sup>.

화학 예방 요법은 예방접종의 대상이 되는 사람이 접종받지 못한 경우에 항바이러스 약제를 사용할 수 있으며, 이미 인플루엔자의 유행이 시작된 후에 예방 접종을 받은 경우에 항체 반응이 생길 때까지 사용할 수 있다. 성인에서는 항체가 생성될 때까지 2주, 소아에서는 6주까지 소요될 수 있다(2회 접종하는 경우에 1회 접종 4주 후에, 2회 접종 후 2주까지). 또 이미 예방접종을 받았더라도, 진행된 HIV 감염같이 심한 면역 결핍으로 항체 반응이 불량할 것으로 예상되는 경우에도 사용할 수 있다. 항바이러스 제제가 병원 감염을 감소시키는데 효과가 있었다는 보고가 있지만, 입원한 모든 환자에게 사용한다는 것은 현실적으로 불가능하다. 예방적 화학 요법은 병원 내에 유행이 발생했을 때에 제한적으로 고려할 수 있다.

이상의 4가지 항바이러스 제제는 모두 치료 목적으로 사용할 수 있다. 건강한 성인에서 발생한 인플루엔자의 증상 시작 후 2일 이내에 투여하면 amantadine과 rimantadine은 합병증이 발생하지 않은 A형 인플루엔자의 지속 기간을 단축시키며, zanamivir와 oseltamivir는 합병증이 발생하지 않은 A형 및 B형 인플루엔자의 지속 기간을 약 1일 정도 단축시킨다. 증상의 지속 기간을 단축시키는 효과 이외에도, 해열제 사용과 합병증의 발생을 줄이고, 바이러스의 배출을 감소시키는 효과를 기대할 수 있다<sup>35)</sup>. 따라서, 인플루엔자 바이러스 감염증에 의

하여 생명이 위중하거나 심각한 합병증이 우려되는 환자는 발병 2일 이내에 치료를 시작하여야 한다.

## 요 약

소아의 바이러스성 호흡기 질환은 그 빈도가 성인에 비하여 매우 흔할 뿐 아니라 감염시 하기도 감염증 및 합병증으로 동반할 가능성이 많으므로 예방적 치료가 매우 중요하다. 특히, 국내에서는 소아에서 가장 중요한 RSV 감염증의 수동면역으로 사용할 수 있는 palivizumab이 도입되어 주로 만성 폐질환을 가진 어린 영아에서 사용되고 있다. 물론 국내의 의료 환경이 외국과는 매우 다르기 때문에 이의 사용에 따른 비용효과적 분석이 이루어진 후에 우리나라 실정에 맞는 합리적인 보험 급여 정책과 올바른 지침이 확립되어야 할 것으로 보인다.

또한, 소아의 인플루엔자 바이러스 감염증은 성인에 비하여 바이러스 배출 농도가 높을 뿐 아니라 감염 후 장기간 바이러스가 배출됨으로써 인플루엔자 유행에 크게 영향을 미친다. 우리나라에서는 아직까지 약독화 생백신이 사용되지 않은 실정이며 인플루엔자 대유행에 대비하기 위한 항바이러스 정책이 국가 차원에서 마련되고 있는 시점에서 소아 감염성 질환을 전공하는 의사들이 급변하는 인플루엔자의 치료 및 예방 지침을 정확하게 인지하여 이에 대처하도록 노력해야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin D, eds. Fields Virology. 4th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001, p1443-869.
- 2) Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. N Engl J Med 1973;288:498-505.
- 3) Barker WH. Excess pneumonia and influenza hospitalization in the U.S. due to influenza epidemics 1970-78. Am J Public Health 1986;76:761-5.
- 4) Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH,

- Kouides RW, Yuen JB, Menegus M, et al. Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995;172:389-94.
- 5) Crowe Jr JE. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Vaccine* 2002;20:S32-7.
- 6) Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
- 7) Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Steward CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial(RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405-21.
- 8) Firestone CY, Whitehead S, Collins PL, Murphit BR, Crowe Jr JE. Nucleotide sequence analysis of the respiratory syncytial virus (RSV) subgroup A cold-passaged 9cp), temperature sensitive (ts) cpts-248/404 live attenuated virus vaccine candidate. *Virology* 1996;13:271-5.
- 9) Karron RA, Wright PF, Crowe Jr JE, Clements-Mann ML, Thompson J, Makhene M, et al. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. *J Infect Dis* 1997;176:1428-36.
- 10) Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Thompson J, Crowe Jr JE, Boyce TG, et al. Evaluation of a live, cold-passaged temperature-sensitive, respiratory syncytial virus(RSV) vaccine in infancy. *J Infect Dis* 2000;182:1331-42.
- 11) Murphy BR, Sotnikov AV, Lawrence LA, Banks SM, Prince GA. Enhanced pulmonary histopathology is observed in cotton rats immunized with formalin-inactivated respiratory syncytial virus(RSV) or purified F glycoprotein and challenged with RSV 3~6 months after immunization. *Vaccine* 1990;8:497-502.
- 12) Connors M, Collins PL, Firestone CY, Sotnikov AV, Waitze A, Davis AR, et al. Cotton rats previously immunized with a chimeric RSV FG glycoprotein develop enhanced pulmonary pathology when infected with RSV, a phenomenon not encountered following immunization with vaccinia RSV recombinants or RSV. *Vaccine* 1992;10:475-84.
- 13) Power UF, Plotnicky-Gilquin H, Huss T, Robert A, Trudel M, Stahl S, et al. Induction of protective immunity in rodents by vaccination with a prokaryotically expressed recombinant fusion protein containing a respiratory syncytial virus G protein fragment. *Virology* 1997;230:155-66.
- 14) Li X, Sambhara S, Li CX, Ewasysshyn M, Partridge M, Caterini J, et al. Protection against respiratory syncytial virus infection by DNA immunization. *J Exp Med* 1998;188:681-8.
- 15) Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1524-30.
- 16) The PREVENT Study Group. Reduction of RSV hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-9.
- 17) The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
- 18) Feltes TM, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40.
- 19) Simoes EA, Groothuis JR, Tristram DA, Allessi K, Lehr MV, Siber GR, Welliver RC. Respiratory syncytial virus-enriched globulin for

- the prevention of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr* 1996;129:214-9.
- 20) Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998;133:492-9.
  - 21) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. *Pediatrics* 1997;99:645-50.
  - 22) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-6.
  - 23) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442-6.
  - 24) Null D Jr, Pollara B, Dennehy PH, Steichen J, Sanchez PJ, Givner LB, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab(Synagis) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1021-3.
  - 25) Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000181.
  - 26) Monto AS, Kioumehri F. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966~1971. *Am J Epidemiol* 1975;102:553-63.
  - 27) Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974~76. *N Engl J Med* 1978;298:587-92.
  - 28) Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, Wright PF. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147-52.
  - 29) Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercree RG Jr. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981~1983. *J Infect Dis* 1987;155:1119-26.
  - 30) Gruber WC, Taber LH, Glezen WP, Clover RD, Abell TD, Demmler RW, Couch RB. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am J Dis Child* 1990;144:595-600.
  - 31) Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
  - 32) Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo ST, Giesick JS, et al. Studies of the 1996~1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 2000;182:1218-21.
  - 33) Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-40.
  - 34) Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608-16.
  - 35) Prevention and control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2005;54:No. RR-8.
  - 36) Maassab HF, Cox NJ, Murphy BR, Kendal AP. Biological, genetic and biochemical characterization of a cold-adapted recombinant A/Victoria/ 3/75 virus and its evaluation in volunteers. *Dev Biol Stand* 1977;39:25-31.
  - 37) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, et al. The efficacy of live atten-

- uated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 1998;338:1405-12.
- 38) Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Mehta HB, Mahmood K, Reisinger K, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant(A/Sydney) not contained in the vaccine. J Pediatr 2000;136:168-75.
- 39) Hayden FG. Antiviral resistance in influenza viruses. Implications for Management and Pandemic Response N Engl J Med 2006;354:8.
- 40) de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A(H5N1) infection. N Engl J Med 2005;353:2667-72.
- 41) Hayden F, Klimov A, Tashiro M, Hay A, Monto A, McKimm-Breschkin J, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. Antivir Ther 2005;10:873-7.